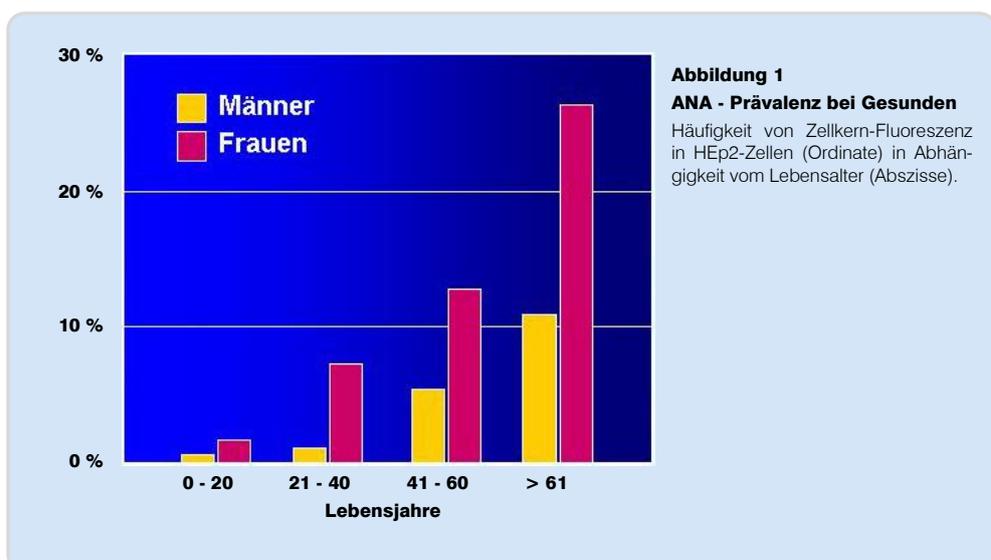




Zellkern-Autoantikörper (ANA)

Akronym	ANA
Synonyma	Antinukleäre Antikörper, Antinukleäre Faktoren (ANF; der Begriff sollte nicht mehr verwendet werden).
Siehe auch	<ul style="list-style-type: none">▶ Autoantikörper bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen▶ Autoantikörper bei rheumatoider Arthritis▶ Autoantikörper bei Glomerulopathien▶ Autoantikörper bei Erkrankungen der Leber▶ Antigenspezifitäten antinukleärer Autoantikörper▶ ANA-induzierende Medikamente▶ ENA-Autoantikörper
Indikationen	<ul style="list-style-type: none">▶ Suchtest bei Verdacht auf Autoimmunerkrankungen, insbesondere bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (Kollagenosen) und autoimmunen Hepatitiden. Systemischer Lupus erythematodes, Lupus discoides, medikamenteninduzierter LE, Mischkollagenose, Sjögren-Syndrom, progressive Sklerodermie, Akrosklerodermie, CREST-Syndrom, Dermatomyositis, Polymyositis, autoimmune Hepatitis, systemische Vaskulitiden, Polymyalgia rheumatica, rheumatoide Arthritis, Coombs-positive Anämie, Myasthenia gravis, Thyreoiditis, Pleuritis, Perikarditis, rezidivierende Thrombophlebitis, Thrombophilie, Fieber unklarer Genese.▶ Ein negativer Immunfluoreszenztest schließt einen systemischen LE mit großer Wahrscheinlichkeit aus.▶ Bei positivem Immunfluoreszenztest und Verdacht auf SLE wird die Untersuchung auf weitere krankheitsspezifische Antikörper (Doppelstrang-DNA, Sm-Antikörper) empfohlen.▶ Mit Ausnahme des LE besteht vielfach keine eindeutige Korrelation zwischen Antikörpertiter, Ausprägung der klinischen Symptomatik und Krankheitsverlauf.



Immunpathologie Antinukleäre Antikörper (ANA) ist ein Sammelbegriff für Autoantikörper, die mit nicht gewebe-spezifischen nukleären Antigenen reagieren. Im Allgemeinen versteht man unter ANA jene



Zellkern-Autoantikörper (ANA)

Autoantikörper, welche im IIFT mit humanen Kulturzellpräparaten (in der Regel werden HEp2-Zellen, eine humane, aus einem Larynxkarzinom abstammende Zelllinie verwendet) eine nukleäre Fluoreszenz verursachen. Richten sich die Antikörper gegen Antigene, die in nur geringen Konzentrationen und zugleich auch diffus im Nukleoplasma verteilt vorkommen, sowie gegen Antigene, die nur in bestimmten Phasen des Zellzyklus exprimiert werden, kann der Fluoreszenztest negativ ausfallen.

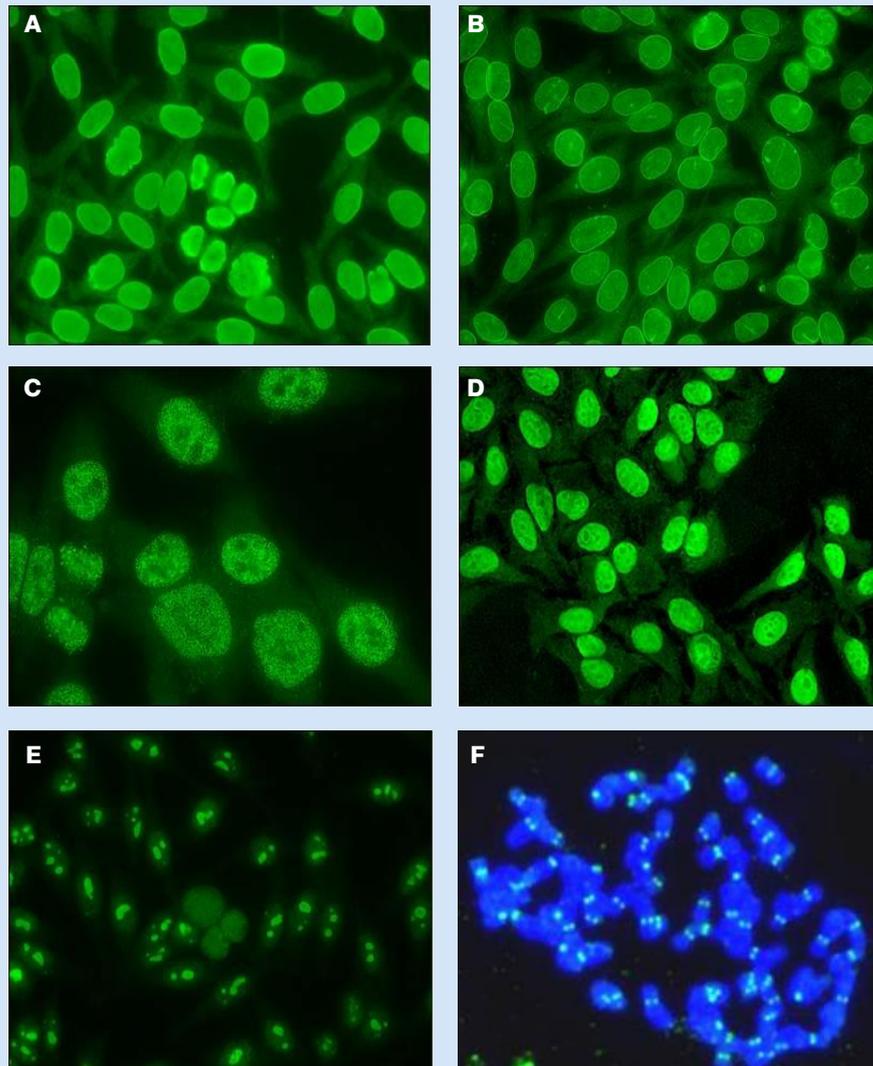


Abbildung 1 Mögliche Fluoreszenzmuster antinukleärer Antikörper

- A Homogen: z. B. Antikörper gegen ds-DNA, Histone, Nukleosomen.
- B Membranös: z. B. Antikörper gegen Lamine, Kernporen-Komplex-Proteine, Nucleoporin
- C Gesprenkelt: z. B. Antikörper gegen U1-snRNP, Sm.
- D Feingesprenkelt: z. B. Antikörper gegen SS-A / Ro, SS-B / La.
- E Nukleolär: z. B. Antikörper gegen PM-Scl, Fibrillarin, RNA-Polymerase.
- F Zentromer: z. B. Antikörper gegen Zentromerenproteine (z. B. CENP-A, CEMP-B, etc.) Chromosomen mit DAPI blau gegengefärbt.

Zellkernantikörper richten sich gegen zahlreiche Bausteine des Chromatins sowie gegen Komponenten der intranukleären Maschinerie der DNA-Replikation, Gen-Erkennung, DNA- und



Zellkern-Autoantikörper (ANA)

RNA-Transkription und RNA-Verarbeitung. Wichtige Zielantigene antinukleärer Antikörper sind z. B. doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure (ds-DNA), DNA-assoziierte Proteine (Histone, Nukleosomen, Zentromeren-Proteine) sowie zellbiologisch bedeutsame Enzyme (Spleiß- und Transkriptionsfaktoren, DNA- und RNA-Polymerasen, DNA-Topoisomerase I).

Das durch die Antikörper hervorgerufene Fluoreszenzmuster kann Hinweise auf deren Antigen-spezifität geben, wie z. B. ein homogenes Fluoreszenzmuster auf DNA-Antikörper, ein grob gesprenkeltes auf U1-n-RNP- oder Sm-Antikörper, ein fein gesprenkeltes auf SS-B/La- oder SS-A/Ro-Antikörper, ein nukleoläres auf PM/Scl-Antikörper, ein ringförmiges auf Lamin-Antikörper u. a. Die Kenntnis des Fluoreszenzmusters entbindet nicht von der gezielten Bestimmung der Antigen-spezifitäten bei differenzialdiagnostischen Fragestellungen.

Als differenzialdiagnostisch relevant gelten u. a. Antikörper gegen Doppelstrang-DNA (ds-DNA), Sm-Antigen, U1-n-RNP (U1-70K), SS-A/Ro, SS-B/La, Scl-70, Histone, Zentromeren, PM/Scl, Topoisomerase I (Scl-70), RNA-Polymerasen (siehe Abbildung 1).

Vorkommen

Antinukleäre Autoantikörper kommen bei systemischen und organspezifischen Autoimmunerkrankungen, bei bestimmten Infektionserkrankungen und auch bei gesunden Personen vor. Sie finden sich mit großer Regelmäßigkeit bei einer Reihe von systemischen entzündlichen rheumatischen Erkrankungen (> 95 %). Nach den Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) gehört der Nachweis antinukleärer Antikörper zu den 11 Diagnosekriterien des systemischen Lupus erythematoses (ACR-Kriterien des Lupus erythematoses). Ein negativer ANA-Test schließt mit großer Wahrscheinlichkeit (> 95 %) einen SLE aus. Der sog. ANA-negative SLE, bei dem sich meistens aufgrund technischer Gegebenheiten wie mangelnder Antigenexpression in den verwendeten Antigenpräparaten die antinukleären Antikörper nicht nachweisen ließen, ist heute eher selten (der IIFT kann bei Antikörpern gegen ss-DNA und gelegentlich gegen SS-A/Ro negativ ausfallen).

Ein positiver ANA-Test ist jedoch nicht für den SLE spezifisch, da die Antikörper bei zahlreichen anderen Erkrankungen und auch bei Gesunden in höherem Lebensalter vorkommen. Für die diagnostische Beurteilung eines positiven ANA-Tests sollten die Immunglobulinklasse der Antikörper (Isotyp), ihre Konzentration (Antikörpertiter) und das Fluoreszenzmuster bekannt sein. Die mit Kollagenosen assoziierten ANA gehören in der Regel dem Isotyp IgG an und liegen in hohen Konzentrationen vor. Das Fluoreszenzmuster kann auf das nukleäre Zielantigen hinweisen. Diagnostisch relevante Antikörper bei SLE richten sich gegen Doppelstrang-DNA (ds-DNA) und Sm-Antigen (D-Protein der U-snRNP-Partikel).

Sonderformen des SLE wie der neonatale oder subakute kutane LE gehen mit Antikörpern gegen die Ribonukleoproteine SS-A/Ro und SS-B/La einher, der medikamenteninduzierte LE mit Histon-Antikörpern. Der diaplazentare Übertritt von anti-SS-A/Ro und anti-SS-B/La in den fetalen Kreislauf ist möglicherweise eine der Ursachen für die Symptome des neonatalen LE wie Myokarditis und kongenitaler Herzblock, die sich bei 2 % der Kinder anti-SS-A/Ro-positiver Mütter manifestieren.

Bei der Mischkollagenose (MCTD, mixed connective tissue disease, Sharp-Syndrom), die sich durch überlappende Symptome von SLE, Polymyositis und Sklerodermie auszeichnet, finden sich Antikörper gegen das 70K-Protein des U1-snRNP-Partikels (anti-U1-70K). Sie sind eine Voraussetzung für die Diagnose der Mischkollagenose (Klassifikationskriterien MCTD).

Die SS-A/Ro-Autoantikörper gelten als diagnostische Marker bei dem primären Sjögren-Syndrom, einer Erkrankung der Speichel- und Tränendrüsen mit unterschiedlich ausgeprägten extraglandulären Manifestationen an Gelenken, Herz, Lunge und Nieren (ACR-Kriterien des SS).



Zellkern-Autoantikörper (ANA)

Antikörper gegen Topoisomerase I (Scl-70) weisen ebenso wie Antikörper gegen die RNA-Polymerasen I, II und III auf einen prognostisch ungünstigen Verlauf der Sklerodermie hin, während die gegen Zentromeren gerichteten Antikörper das CREST-Syndrom (Calzinosi cutis, Raynaud-Phänomen, Ösophagusdysmotilität, Sklerodaktylie, Teleangiectasie), eine mildere Verlaufsform der Sklerodermie, kennzeichnen. Bei der Sklerodermie seltener vorkommende Antikörper richten sich gegen Fibrillarin, gegen Zentrosomen und die RNaseP (To/Th) (ACR-Kriterien der Sklerodermie).

Weniger häufig finden sich Zellkern-Antikörper bei Patienten mit Dermatomyositis und Polymyositis. Bei etwa 30 % dieser Patienten lassen sich dagegen Antikörper gegen intrazytoplasmatische, an der Proteinsynthese beteiligte Enzyme (Aminoacyl-tRNA-Synthetasen), am häufigsten gegen die Histidyl-tRNA-Synthetase (anti-Jo-1) nachweisen. Patienten mit solchen Antikörpern erkranken nicht selten an einer interstitiellen Lungenfibrose (Anti-Synthetase-Syndrom). Sehr selten, aber ebenfalls spezifisch für die Polymyositis, sind Antikörper gegen den im Zytoplasma gelegenen Signalerkennungspartikel (anti-SRP). Antikörper gegen das nukleäre Mi-2-Antigen finden sich bei 21 % der Patienten mit einer in der Regel milden Verlaufsform der Dermatomyositis und bei 12 % der Polymyositispatienten (ACR-Kriterien der Polymyositis).

Antinukleäre Faktoren sind Markerantikörper der Autoimmunhepatitis Typ I (früher daher auch lupoide Hepatitis genannt), bei der sie neben Antikörpern gegen glatte Muskulatur (anti-Actin) u. a. auftreten. Nicht selten finden sich Antikörper gegen Kernmembranproteine (Kernporenkomples-Glykoprotein gp 214, Nucleoporin) oder Kernkörperchen (nuclear dots, Sp100; PML-Protein) bei der primären biliären Zirrhose.

Nachweismethoden Zum Nachweis der Antikörper im Serum oder Plasma kann u. a. der indirekter Immunfluoreszenztest eingesetzt werden.

- ▶ Das in einer Verdünnung von 1 : 80 getestete Serum von Kindern und jugendlichen Erwachsenen sollte bei der Verwendung von HEp2-Zellen keine Zellkern-Fluoreszenz auslösen (Altersabhängige Prävalenz von ANA bei Gesunden, siehe Abbildung 1). In niederen Titern auftretende Antikörper (Titer bis 1 : 160) sind in der Regel unspezifisch und von geringer diagnostischer Bedeutung. Jenseits des 60. Lebensjahres können Zellkernantikörper bei Gesunden in relativ hohem Prozentsatz auftreten (Männer bis 15 %, Frauen bis über 30 %). Sie können Titer von 1 : 320 bis 1 : 640, selten aber höher erreichen. Antikörper höherer Titer sind als pathologisch anzusehen.
- ▶ Da es sich bei dem Nachweis von Zellkernantikörpern um einen mikroskopischen, visuell auszuwertenden Test handelt, unterliegen die Resultate erheblichen subjektiven Einflüssen. Es werden daher von Labor zu Labor teils erheblich divergierende Ergebnisse erhalten.

Fluoreszenzmuster Das ANA-Fluoreszenzmuster kann differenzialdiagnostisch von Bedeutung sein. Siehe: Antigenspezifitäten antinukleärer Antikörper.